



**Anales**  
de la Universidad  
de Chile

Tabla de Contenidos

Número Actual

Números Anteriores

Presentación

Reseña Histórica

Numeración y Series

Comité Editorial

Normas Editoriales

## └─ Nutrición

### [Lípidos de la dieta: participación en el metabolismo de xenobióticos]

#### └─ Lutz Riquelme, Mariane

Químico Farmacéutico, Magister en Nutrición Humana.  
Miembro Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile.  
Cátedra de Nutrición, Escuela de Química y Farmacia,  
Universidad de Valparaíso

#### ▣ Cita / Referencia

Lutz Riquelme, Mariane. Lípidos de la dieta: participación en el metabolismo de xenobióticos.  
Anales de la Universidad de Chile. VI serie: N°11, agosto 2000

▣ [http://www2.anales.uchile.cl/CDA/an\\_completa/0,1281,SCID%253D3344%2526ISID%253D7%2526ACT%253D0%2526PRT%253D1828,00.html](http://www2.anales.uchile.cl/CDA/an_completa/0,1281,SCID%253D3344%2526ISID%253D7%2526ACT%253D0%2526PRT%253D1828,00.html)

#### └─ Introducción

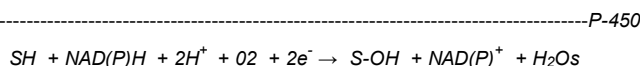
Los xenobióticos son compuestos extraños al organismo, que ingresan a él principalmente a través de la vía digestiva, conjuntamente con los nutrientes. Como mecanismo de protección, durante la evolución se han desarrollado diversas vías para poner fin a su actividad biológica y permitir su eliminación: los xenobióticos ingeridos son biotransformados de forma tal que la molécula original es modificada a una forma más fácil de excretar. La duración y la intensidad de la acción de estos compuestos, sea farmacológica, como en el caso de los medicamentos, o tóxica, como ocurre por la acción de diversos compuestos químicos que ingresan al organismo como consecuencia de la exposición a un ambiente contaminado, dependen fundamentalmente de la velocidad a la cual son metabolizados.

En los mamíferos, prácticamente todos los tejidos y órganos tienen la capacidad de metabolizar compuestos de carácter lipofílico en metabolitos solubles en agua. La mayor parte de los compuestos químicos son metabolizados por el sistema de hemoproteínas citocromo P-450 (P450 o CYP), caracterizado por una gran versatilidad, la que se expresa en su capacidad para metabolizar compuestos de origen endógeno (ácidos grasos (AG), esteroides, prostaglandinas) y exógeno (xenobióticos). La multiplicidad de estructuras de esta familia de genes se relaciona con la amplia variedad de compuestos químicos sobre los que pueden actuar, desde moléculas de tamaño pequeño, como el etanol, hasta otras de gran tamaño(1). La biotransformación se produce principalmente en los microsomas de células hepáticas, renales, de pulmón, piel, cerebro, mama, mucosa nasal, intestino y placenta.

El metabolismo de xenobióticos se describe generalmente en una secuencia de dos etapas: las Fases I y II. La Fase I incluye procesos de oxidación hidroxilación, reducción o hidrólisis de la molécula original, que dan origen a metabolitos que pueden ser más tóxicos, por formación de intermediarios reactivos capaces de formar uniones covalentes con macromoléculas («activación»), lo cual genera una acción carcinogénica, inmunotóxica, necrótica, o da origen a compuestos menos tóxicos que el original. Esta fase involucra la acción de monooxigenasas inespecíficas, denominadas oxidasas de función mixta (OFM), conformadas por un sistema complejo que ha evolucionado como una multiplicidad de hemoproteínas dependientes de P450, las que se han clasificado en familias y subfamilias de acuerdo a la homología de su secuencia genética, y catalizan reacciones de biosíntesis o biodegradación de compuestos endógenos y exógenos(2). La diversidad de reacciones catalizadas por las enzimas P450 se basa en sus propiedades conformacionales, en que el hierro puede existir en diversos estados de oxidación, con diferente reactividad química y, consecuentemente, variaciones de su acceso a sustratos(3).

En la Fase II se produce la conjugación de los metabolitos formados con agentes endógenos, tales como sulfato, acetato, ácido glucurónico, glutatión o glicina, con lo que aumenta la polaridad e hidrosolubilidad de los compuestos, lo que facilita su eliminación por las vías renal o biliar.

La monooxigenación de sustratos involucra la transferencia de electrones desde NADPH o NADH a la hemoproteína P450, a través de proteínas de transferencia que actúan como auxiliares y que dependen del tipo de CYP del que se trate, para que el O<sub>2</sub> sea utilizado en la oxidación del sustrato y, como producto, se genere una molécula de agua, según la siguiente reacción:



La composición y la actividad del sistema P450 microsomal dependen de factores propios del sujeto (edad, sexo, embarazo) y externos a él, como la exposición previa a compuestos químicos diversos. Las diferencias que se observan en la forma cómo distintos individuos responden a la terapia farmacológica se atribuyen principalmente a variaciones de tipo genético(4).

La principal fuente de exposición del organismo a compuestos químicos la constituye la dieta(5). El interés por conocer el efecto de la dieta y el estado nutricional en el P450 surgió a principios de la década de 1970(6) y se ha mantenido en permanente evolución hasta la actualidad, en que ha comenzado a comprenderse el rol de la alimentación y nutrición en la etiología de múltiples enfermedades crónicas no transmisibles, incluyendo las principales causas de muerte en Chile, como son las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Sin embargo, la

dieta constituye un factor al que aún no se le presta suficiente atención al momento de evaluar una terapia farmacológica y/o la toxicidad de diversos compuestos(7). Esta situación es particularmente válida en el caso de las materias grasas ingeridas, de las cuales día a día se describen nuevas propiedades relevantes, a la vez que las técnicas analíticas permiten acercarse cada vez más y en mejor forma a la comprensión de sus mecanismos de acción.

### Acciones de los lípidos de la dieta en membranas microsomales hepáticas

Las materias grasas de los alimentos constituyen la fuente más eficiente de energía en la dieta (9 kcal/g), aportan nutrientes esenciales, como son las vitaminas liposolubles y los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) linoleico (18:2n-6) y  $\alpha$ -linolénico (18:3n-3), y contribuyen significativamente a la palatabilidad. La principal fuente de AG esenciales la constituyen los triglicéridos de los aceites vegetales contenidos en semillas, tales como las de maíz, soya, girasol, colza (raps), cártamo o pepa de uva, en tanto que el aceite de oliva, característico de la «dieta estilo Mediterráneo» se caracteriza por un alto contenido del AG monoinsaturado oleico (18:1n-9). Las materias grasas de origen animal contienen metabolitos de AGPI de cadena larga, entre los que destaca el ácido araquidónico (20:4n-6), en tanto que los AGPI eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3), y docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3), son abundantes en fito- y zooplancton, algas y toda la cadena alimentaria marina.

Las grasas ingeridas en la dieta incluyen, además de un alto contenido de triglicéridos, diversos esteroides vegetales y/o animales, fosfolípidos (FL) y otros lípidos menores, como tocoferoles,  $\beta$ -caroteno y vitamina D, todos los cuales forman parte de la estructura de las biomembranas, en conjunto con diversos compuestos no lipídicos, entre los que destacan el ácido ascórbico y algunos flavonoides. Estos compuestos pueden afectar, directa o indirectamente, algunas características físicas y químicas de las membranas: fluidez, estabilidad, permeabilidad, capacidad de compresión, que a su vez influyen sobre diversas funciones biológicas y la susceptibilidad al daño oxidativo(8). Los AGPI de cadena larga n-6 y n-3 son especialmente abundantes en algunas biomembranas, como es el caso de la materia gris de la corteza cerebral, los fotorreceptores de la retina y los espermios(9). El sistema nervioso central es el segundo tejido más rico en lípidos del organismo, luego del adiposo, y se caracteriza por su elevado contenido de membranas cuyos FL poseen un alto grado de insaturación, otorgado principalmente por los AGPI araquidónico y DHA(10).

Las biomembranas se encuentran constantemente sometidas a cambios de su composición química, parte de los cuales reflejan la composición de las grasas ingeridas(11). Los lípidos desempeñan roles relevantes en los microsomas, debido a que los fosfolípidos (FL) determinan en gran medida la estructura de la matriz que conforma la bicapa lipídica de estas membranas. Una alta proporción de los microsomas corresponde a lípidos, con amplio predominio de FL de carácter polar, en los cuales pueden encontrarse diferentes AG esterificando las posiciones sn-1, 2 ó 3 del glicerol. Ello depende de la disponibilidad de AG (saturados, monoinsaturados y/o poliinsaturados), así como la presencia de AG insaturados con configuración trans en lugar de la forma cis, como ocurre frecuentemente en los productos elaborados sobre la base de aceites altamente insaturados que se someten a procesos de hidrogenación o transesterificación. La disponibilidad de AG que pueden formar parte de la estructura de las membranas depende, en consecuencia, de la naturaleza de los lípidos ingeridos en la dieta, y también es afectada por la actividad de las enzimas microsomales que participan en los procesos de elongación y desaturación de estos compuestos(12) y de fosfolipasas responsables de su recambio en los FL(13).

Un aspecto cuyo estudio ha acaparado gran interés es el efecto de las materias grasas ingeridas sobre la actividad de las enzimas que participan directamente en el metabolismo lipídico, como las desaturasas microsomales, por las que compiten los AGPI de las series n-6 y n-3, y la biosíntesis lipídica, que es inhibida por los AGPI ingeridos. La desaturación de AG es regulada por su incorporación en FL, y se ha comprobado que una dieta rica en aceite de origen marino favorece la biosíntesis de AGPI n-3 y su incorporación en microsomas hepáticos(14,15). Al reemplazar en parte a los AGPI n-6, puede afectarse la síntesis de metabolitos derivados de 20 átomos de carbono (eicosanoides) de las familias n-6 y n-3, como prostaciclina, prostaglandinas y derivados que participan en procesos patogénicos. Actualmente, existe consenso en que los lípidos ingeridos afectan el sistema microsomal de transporte de electrones como un todo, incluyendo la actividad de las desaturasas de cadenas acílicas de AG(16).

La composición química y el estado físico de la membrana son determinantes de la conformación y la actividad de diversos sistemas enzimáticos asociados estructuralmente a ella, así como de receptores involucrados en los procesos que participan en las señales celulares. Los cambios de la composición de los FL de membranas microsomales son relevantes en cuanto a su efecto sobre la actividad de las enzimas metabolizadoras de xenobióticos. Tanto la cantidad de las materias grasas ingeridas como su naturaleza afectan la expresión de las proteínas P450, lo que demuestra que también es importante su grado de insaturación. Dinh y cols(17) observaron que la regulación de la actividad de las OFM es altamente dependiente del grado de insaturación de los AGPI presentes en los FL, y Saito y Yamaguchi(18) han descrito que la respuesta del sistema frente a inductores enzimáticos depende, en gran medida, de la relación de las especies de AGPI n-3/n-6. En trabajos recientes realizados en nuestros laboratorios, hemos probado que la respuesta frente a inductores de estos sistemas enzimáticos, como fenobarbital y Snaftoflavona, es afectada por el tipo de aceite ingerido(19). El fundamento de los cambios inducidos por los lípidos a nivel de las enzimas metabolizadoras no ha sido esclarecido por completo, aunque existe bastante evidencia de que en él estaría involucrada la alteración de la expresión génica(20).

En membranas se encuentra una serie de compuestos susceptibles de experimentar procesos oxidativos. Las reacciones, mediadas por radicales libres, afectan los dominios lipídicos y modifican su estructura y función. Los efectos debidos a lipoxidación incluyen la reducción del grado de insaturación, cambios de la fluidez y de la actividad de enzimas ligadas estructuralmente a membranas(21). La lipoxidación se produce especialmente por la ingestión de cantidades elevadas de aceites de origen marino, ricos en EPA y DHA, sin una adecuada suplementación de antioxidantes(22,23). La recomendación de ingesta de vitamina E ha sido establecida en 0,6 mg equivalentes de tocoferol/g de AGPI ingerido(24). En microsomas se ha descrito que cantidades altas de tocoferoles aumentan el contenido de P450 y la actividad de algunas enzimas del sistema OFM(25). El  $\beta$ -caroteno, atrapador de oxígeno singlete y radicales libres, es un antioxidante complementario y a la vez cooperativo con la vitamina E, y contribuye de este modo a prevenir la lipoxidación microsomal. Actúa sobre radicales de tipo lipofílico, a medida que el  $\alpha$ -tocoferol se hace menos eficiente(26).

El colesterol (C) desempeña funciones de tipo estructural, con la consecuente modulación de propiedades físicas y funcionales de las membranas, entre las cuales destaca la fluidez, al inducir un «empaquetamiento» de los lípidos

presentes(27). La relación C/FL de membranas afecta la actividad de las enzimas asociadas, que depende de su interacción con los lípidos presentes en la bicapa. Se han observado cambios en las propiedades cinéticas de la UDP-GT, de Fase II, junto con la incorporación de C en la membrana, los que pueden asociarse a modificaciones de su composición química y sus propiedades dinámicas.

Los efectos debidos a la ingestión de suplementos de vitaminas antioxidantes se relacionan con la presencia, en microsomas, de compuestos susceptibles de experimentar lipoxidación: los AGPI, sus ésteres, lipoproteínas y FL. Las reacciones mediadas por especies reactivas de oxígeno y radicales libres producen compuestos que afectan los dominios lipídicos de membranas y afectan su estructura y función. La generación de los productos de la oxidación es considerada como una de las causas más importantes del desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas, entre las cuales destacan las cardiovasculares y cáncer(28).

La peroxidación lipídica puede provocar la inactivación de enzimas microsomales y la disminución del contenido de P450(29), así como la disminución de la velocidad de demetilación oxidativa microsomal de xenobióticos(30). En la fracción microsomal, el  $\alpha$ -tocoferol y sus derivados actúan como potentes inhibidores de la peroxidación lipídica(31). Clement y Bourre(32) han descrito que la deficiencia de vitamina E ocasiona cambios de la composición en AG microsomales cuya causa sería su efecto sobre la actividad de las desaturasas y elongasas que participan en la biosíntesis de estos compuestos.

La lipoxidación ocasiona una disminución de la fluidez de membranas, lo que podría ser consecuencia de un incremento en la proporción relativa de AG saturados en los FL, y la suplementación con vitamina E ayudaría a prevenir estos cambios. Se ha descrito que la fluidez de las membranas microsomales se modifica en ratas alimentadas con dietas deficientes en vitamina A(33), en tanto que la deficiencia de retinol per se, ocasiona una disminución de la actividad de enzimas asociadas a P450(34). Debido a su eventual participación en la carcinogénesis, el efecto más estudiado de la suplementación con  $\beta$ -caroteno se relaciona con su acción sobre el metabolismo microsomal de carcinógenos, observándose que ésta depende del sustrato(35).

### 1. Hipótesis de trabajo y modelo experimental

Los antecedentes descritos nos han llevado al objetivo de evaluar, en estudios de tipo nutricional, si la ingestión de materias grasas de diverso origen y el consumo de algunos suplementos dietéticos, pueden afectar la respuesta de las membranas microsomales hepáticas, donde se lleva a efecto la mayor parte de la metabolización de xenobióticos. Esta consecuencia derivada de la calidad de la dieta ingerida es relevante, ya que como resultado de los cambios estructurales podría modificarse la duración e intensidad de la terapia farmacológica, así como la toxicidad de agentes extraños y/o la activación o desactivación de carcinógenos, entre otras consecuencias.

La hipótesis de trabajo es que la ingestión de aceites de diferente composición en AG, así como la ingestión de suplementos de colesterol o vitaminas antioxidantes, afectarían la composición de FL microsomales hepáticos y, consecuentemente, modificarían la fluidez de estas membranas, su contenido de P450 y la actividad de enzimas metabolizadoras de xenobióticos de las fases I y II.

Como modelo de estudio se han empleado ratas macho Sprague Dawley, de aproximadamente 100 g de peso corporal inicial, las que se someten, en jaulas individuales, a una alimentación controlada durante un período de tiempo fijo (20 días), con dietas semipurificadas elaboradas con aceites de diverso origen: maíz, que contiene alrededor de un 60% del AG esencial linoleico (18:2n-6); oliva, que contiene alrededor de un 70% de ácido oleico (18:1 n-9) y de pescado, que se caracteriza por la presencia de cantidades importantes de AGPI n-3 de cadena larga, entre los que destacan los ácidos grasos EPA y DHA. La composición de la dieta experimental y la composición relativa en AG de los aceites empleados ha sido previamente descrita(36). La abundancia relativa en AG otorga a cada aceite una razón de AGPI n-6/n-3 característica (Tabla 1).

Tabla 1. Proporciones relativas de ácidos grasos en aceites experimentales (%)

Acidos grasos	Tipo de aceite		
	Maíz	Oliva	Pescado
Saturados	15,0	17,3	3 5,7
Moninsaturados	27,5	77,4	28,8
Polinsaturados	57,4	8,5	34,2
$\Sigma$ n-3	0,8	0,7	31,9
$\Sigma$ n-6	56,6	7,8	2,3
$\Sigma$ n-6/n-3	70,7	11,1	0,07

El estudio nutricional incluye la incorporación, en cada dieta elaborada con diferente aceite, de un suplemento de colesterol (al 1%) o un suplemento de vitaminas antioxidantes (dl- $\alpha$ -tocoferilacetato 50 mg % y  $\beta$  caroteno 3 mg %). Al cabo de 20 días de ingestión de una dieta experimental, los animales (n=6 por grupo) son sacrificados y se obtiene el hígado, a partir del cual se aísla la fracción microsomal por técnicas de ultracentrifugación. En esta fracción se separan e identifican las fracciones de FL, se determina su contenido relativo de AG, contenido de proteínas, P450, fluidez y actividad de las enzimas metabolizadoras de xenobióticos de fase I, aminopirina-N-demetilasa (AND) y anilina hidroxilasa (AH), y de fase II, UDP-glucuroniltransferasa (UDP-GT). Los métodos empleados en cada uno de estos ensayos han sido descritos previamente (36,37).

### 2. Resultados y discusión

Los resultados de los ensayos realizados demuestran que la ingestión de dietas elaboradas con aceites de diferente origen ocasiona cambios estructurales de las membranas microsomales hepáticas. Cada fracción de los FL más abundantes en estas membranas acusa una respuesta diferencial frente a la dieta, de forma que fosfatidilinositol (FI) y fosfatidilserina (FS) exhiben mayor modificación de su composición, en comparación con fosfatidilcolina (FC) y fosfatidiletanolamina (FE). El efecto de los lípidos ingeridos se manifiesta, a nivel general, en un incremento de la

proporción relativa de aquellos AG que predominan en la materia grasa contenida en la dieta. Así, en las ratas alimentadas con aceite de maíz se observa un enriquecimiento de todas las fracciones de FL con ácido linoleico (18:2n6) y su metabolito, el ácido araquidónico (20:4n-6), en tanto que la ingestión de aceite de oliva induce un incremento del contenido de ácido oleico (18:1n-9) y el consumo de aceite origen marino ocasiona un aumento relativo del contenido de AGPI de cadena larga de la familia n-3: EPA (20:5), DPA (22:5) y DHA (22:6).

El efecto de la ingestión de los diferentes tipos de aceite se refleja en las fracciones de FL microsomas a través de cambios de la razón de especies poliinsaturadas, n-3/n-6, y en el índice de dobles enlaces (IDE), que corresponde a la sumatoria del porcentaje de AG insaturados x el número de insaturaciones en relación al porcentaje total de AG saturados (Tabla 2).

**Tabla 2.** Razón n-3/n-6 e Índice de Dobles Enlaces (IDE) en FL microsomas hepáticos según dieta

Dieta	Fosfatidilcolina		Fosfatidiletanolamina		fatidilserina+inositol	
	n-3 /n-6	IDE	n-3 /n-6	IDE	n-3 /n-6	IDE
Maíz	0,08	3,6±0,2	0,23	4,1±0,2	0,05	3,5±0,1
Oliva	0,13	3,2±0,1 <sup>a</sup>	0,31	3,8±0,1 <sup>a</sup>	0,07	3,1±0,1 <sup>a</sup>
Pescado	1,56	3,9±0,2 <sup>b</sup>	3,15	4,6±0,2 <sup>b</sup>	0,85	3,6±0,2

ANDEVA: <sup>a</sup> p < 0,05, <sup>b</sup> p < 0,01 comparado con Maíz.

Al ingerir un suplemento de colesterol, se observa una respuesta variable según el origen de la materia grasa. de la dieta: el aceite de pescado induce un aumento relativo de la concentración de AG saturados en microsomas, en tanto que el consumo de aceites de origen vegetal no induce una modificación significativa de la composición de los FL analizados. Por otra parte, los resultados obtenidos revelan que, al ingerir un suplemento de vitaminas antioxidantes, los microsomas de animales alimentados con aceite marino, de mayor insaturación y susceptibilidad a la lipoxidación, exhiben niveles más bajos de  $\alpha$ -tocoferol, lo que refleja la mayor utilización endógena de esta vitamina antioxidante para mantener su estabilidad frente al stress oxidativo(36).

El contenido de P450 es más elevado en la fracción microsomal de los animales que se alimentan con aceite de pescado, en relación a los aceites vegetales, resultado que apoya el efecto inductor descrito para los AGPI n-3(38). La respuesta frente a la suplementación con colesterol es menos importante que la que se observa al suplementar con vitaminas antioxidantes, en que se incrementa el contenido microsomal de P450 en todos los animales, independientemente del origen o naturaleza de la materia grasa ingerida. La fluidez de los microsomas aumenta significativamente al ingerir el suplemento vitamínico, especialmente en el grupo alimentado con aceite de oliva, y se reduce en todos los grupos al ingerir el suplemento de colesterol, que rigidiza las membranas otorgándoles menor movilidad, a la vez que reduce la actividad de las desaturasas que sintetizan AGPI de cadena larga(39,40). Esta respuesta se observa incluso en el grupo alimentado con aceite marino, aún cuando este producto contiene colesterol per se, debido a su origen animal.

Para ejercer su acción, las monooxigenasas requieren que el sustrato hidrofóbico se encuentre disuelto en la membrana microsomal, y sea capaz de ingresar al sitio activo del P450, donde es oxidado (6). Una fluidez elevada permite al sistema OFM la disposición estructural y flexibilidad adecuadas para el transporte de electrones requerido para su óptima función (41). En consecuencia, las enzimas de fases I y II analizadas exhiben mayor actividad en aquellos microsomas más fluidos, es decir, en los animales alimentados con aceite de pescado (Tabla 3).

**Tabla 3.** Actividad de enzimas microsomas hepáticas según tipo de aceite

Dieta	AND*	AH**	UDP-GT*
Maíz	0,79±0,10	114,75 ±16,38	2,11±0,07
Oliva	1,06±0,07 <sup>a</sup>	,86 ± 8,41 <sup>a</sup>	2,16±0,20
Pescado	2,23±0,16 <sup>c</sup>	46,28 ± 10,00 <sup>c</sup>	12,12±0,64 <sup>c</sup>

AND: amí nopolina-N-demetilasa, AH: anilina hidroxilasa, UDP-GT: UDP-glucuronil-transferasa  
 \*: (nmol x min<sup>-1</sup> x mg<sup>-1</sup> proteína), \*\*: (pmol x min<sup>-1</sup> x mg<sup>-1</sup> proteína). (X ± EEM, n=6).  
 ANDEVA: <sup>a</sup>p < 0,05, <sup>c</sup>p < 0,001 comparado con maíz.

La suplementación con colesterol, al incorporarse en las membranas, induce una reducción de la actividad de las enzimas ensayadas, que alcanza al 48% de la actividad de AND, al 56% de la actividad de AH y al 67% de la actividad de UDP-GT en el grupo alimentado con aceite de pescado. La actividad de AND no se modifica por la ingestión del suplemento de colesterol en el grupo alimentado con aceite de oliva, en el que sólo se observó una disminución de un 58% de la actividad de UDP-GT y en el grupo que ingirió aceite de maíz disminuyó en un 44% la actividad de AH. La ingestión del suplemento vitamínico no induce mayor modificación de la actividad metabolizadora microsomal. En esta situación, los animales que ingieren aceite de maíz exhiben una actividad de UDP-GT incrementada en un 46%, y el grupo alimentado con aceite de oliva incrementó la actividad de AH en un 166% frente a la suplementación antioxidante.

Estos resultados muestran que los efectos de carácter general causados por la ingestión de las materias grasas no son aplicables a todas las situaciones, ya que aún cuando AH y AND actúan sobre la misma vía metabólica (fase I), exhiben diferente respuesta frente a las materias grasas ingeridas, lo que sugiere que su localización dentro de los dominios lipídicos de la membrana sería el factor más determinante de su actividad(42).

En suma, las materias grasas ingeridas modifican la composición de los FL microsomas hepáticos. La mayor parte de los AG que constituyen los FL en estas membranas depende del aporte relativo de AG de la materia grasa ingerida y es afectada por el consumo de suplementos de colesterol o vitaminas antioxidantes. Estos compuestos a la vez modifican propiedades de membranas como su fluidez y la actividad de enzimas metabolizadoras de

xenobióticos de fases I y II.

La modificación de la estructura de la matriz lipídica de la membrana, al afectar sus propiedades físicas y su función, prueba que las materias grasas ingeridas en la dieta constituyen un factor importante a considerar al evaluar la respuesta de un individuo a los xenobióticos, ya sea en la forma de terapia con fármacos y/o de exposición a agentes ambientales nocivos.

*Los trabajos que dieron origen a este manuscrito han sido financiados por FONDECYT (1960300) y la Dirección de Investigación y Postgrado de la Universidad de Valparaíso (DIPUV 10/98).*

## Bibliografía

1. IOANNIDES, C. *Effect of diet and nutrition on the expression of cytochromes P450. Xenobiotica* 29: 109-154, 1999.  
[volver](#)
2. LEWIS, D.F.V., EDDERSHAW, P.J., DICKINS, M., TARBIT, M.H., GOLDFARB, P.S. *Structural determinants of cytochrome P450 substrate specificity, binding affinity and catalytic rate. Chem. Biol. Interac.* 115: 175-199, 1998.  
[volver](#)
3. MANSUY, D. *The great diversity of reactions catalyzed by cytochromes P450. Comp. Biochem. Physiol. C* 121: 5-14, 1998.  
[volver](#)
4. GONZÁLEZ, F.J. *The CYP2D subfamily. En: Ioannides, C., Ed. Cytochromes P450: Metabolic and Toxicological Aspects. CRC Press, Boca Raton, pp. 183-210, 1996.*  
[volver](#)
5. ANDERSON, K.E., KAPPAS, A. *Dietary regulation of cytochrome P450. Annu. Rev. Nutr.* 11: 147-167, 1991.  
[volver](#)
6. ORTIZ DE MONTELLANO, P.R. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry. Plenum Press, New York, 1995.*  
[volver](#)
7. RAO, G.N., KNAPKA, J.J. *Animal diets in safety evaluation studies. En: Ioannides, C., Ed. Nutrition and Chemical Toxicity. John Wiley and Sons, Chichester, pp. 345-374, 1998.*  
[volver](#)
8. WISEMAN, H.J. *Dietary influences on membrane function: importance of protection against oxidative damage and disease. J. Nutr. Biochem.* 7: 2-15, 1996.  
[volver](#)
9. CONNOR, W.E., NEURINGER, M., REISBICK, S. *ESSENTIAL FA: the importance of n-3 FA in the retina and brain. Nutr. Rev.* 50: 21-29, 1992.  
[volver](#)
10. LUTZ, M., DURAN, G. *Influence of dietary lipids on fatty acid composition of nervous membranes (myelins and synaptosomes) in rats. Nutr. Res.* 14: 1365-1373, 1994.  
[volver](#)
11. LUTZ, M. *Roles de los lípidos en la estructura de membranas biológicas. Rev. Chil. Nutr.* 18: 235-238, 1990.  
[volver](#)
12. LOS, D.A., MURATA, N. *Structure and expression of fatty acid desaturases. Biochim. Biophys. Acta* 1394: 3-15, 1998.  
[volver](#)
13. SPRECHER, H. *EN: Polyunsaturated fatty acids in human nutrition. U. Bracco, R.J. Deckelman, eds. Nestlé Nutrition Series* 28: 13-24, 1992.  
[volver](#)
14. IKEDA, I., CHA, J.Y., YANAGITA, T., NAKATANI, N., OOGAMI, K., IMAIZUMI, K., YAZAWA, K. *Effects of dietary  $\alpha$ -linolenic, EPA and DHA on hepatic lipogenesis and  $\omega$ -oxidation in rats. Biosci. Biotechnol. Biochem.* 62: 675-680, 1998.  
[volver](#)
15. ULMANN, L., BLOND, J.P., POISSON, J.P., BÉZARD, J. *Incorporation of  $\Delta$ -6 and  $\Delta$ -5 desaturation fatty acids in liver microsomal lipid classes of obese Zucker rats fed n-6 or n-3 fatty acids. Biochim. Biophys. Acta* 1214: 73-78, 1994.  
[volver](#)
16. DINH, L., BOURRE, J.M., DURAND, G. *Effect of age and  $\alpha$ -linolenic deficiency on D-6 desaturase activity and liver lipids in rats. Lipids* 28: 517-523, 1993.  
[volver](#)

Introducción  
| Acciones  
de los  
lípidos de la  
dieta en  
membranas

- [microsomales hepáticas](#) | [Hipótesis de trabajo y modelo experimental](#) | [Resultados y discusión](#) | [Bibliografía](#) | [Versión completa](#)
17. DINH, L., DUMONT, O., DURAND, G. *Composition of liver microsomes enzyme and fatty acid composition recovery in adult and old rats deficient in 18:3n-3 refed a diez containing 18:3n-3*. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 32: 869-878, 1994.  
[volver](#) Sitio desarrollado por [SISIB - Universidad de Chile](#)
18. SAITO, M., YAMAGUCHI, M. *Liver microsomal mixed-function oxidases in response to dietary n-3 fatty acid levels in rats*. *Ann. Nutr. Metab.* 38: 212-220, 1994.  
[volver](#)
19. BRIONES, J. *Efectos de la administración de inductores enzimáticos en propiedades y función de microsomas hepáticos de ratas alimentadas con aceites de diverso origen. Tesis para la obtención del título de Químico-Farmacéutico de la Universidad de Valparaíso, (DIPUV 10/98), 1999.*  
[volver](#)
20. YANG, C.S., Yoo, J.S. *Dietary effects on drug metabolism by the mixedfunction oxidase system*. *Pharmacol. Ther.* 38: 53-72, 1988.  
[volver](#)
21. MONAHAN, F.J., GRAY, J.I., ASGHAR, A., HAUG, A., STRASBURG, G.M., BUCKLEY, D.J., MORRISEY, P.A. *Influence of diet on lipid oxidation and membrane structure in porcine muscle microsomes*. *J. Agric. Food Chem.* 42: 59-63, 1994.  
[volver](#)
22. GARRIDO, A., GÁRATE, M., CAMPOS, R., VILLA, A., NIETO, S., VALENZUELA, A. *Increased susceptibility of cellular membranes to the induction of oxidative stress after ingestion of high doses of fish oil: effect of aging and protective action of dl-a-tocopherol supplementation*. *J. Nutr. Biochem.* 4: 118-122, 1993.  
[volver](#)
23. LUTZ, M., AHUMADA, G., RUIZ, G. *Plasma lipids and liver histochemistry of rats fed sea-lion or corn oil with or without cholesterol supplementation*. *Fd. Chem. Toxicol.* 31: 425-430, 1993.  
[volver](#)
24. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Fats and Oils in Human Nutrition*. *FAO and Nutrition Paper 57, Rome, 1994.*  
[volver](#)
25. PULLA REDDY, A.C., LOKESH, B.R. *Alterations in lipid peroxides in rat liver by dietary n-3 fatty acids: modulation of antioxidant enzymes by curcumin, eugenol, and vitamin E*. *J. Nutr. Biochem.* 5: 181-188, 1994.  
[volver](#)
26. PALOZZA, P., KRINSKY, N.I. *The inhibition of radical-initiated peroxidation of microsomal lipids by both a-tocopherol and E-carotene*. *Free Rad. Biol. Med.* 11: 407-414, 1991.  
[volver](#)
27. CASTUMA, C.E., BRENNER, R.R. *Effect of dietary cholesterol on microsomal membrane composition, dynamics and kinetic properties of UDPglucuronyl transferase*. *Biochim. Biophys. Acta* 855: 231-242, 1986.  
[volver](#)
28. AMES, B.N. *Measuring oxidative damage in humans: relation to cancer and ageing. En: Methods for detecting DNA damaging agents in humans: applications in cancer epidemiology and prevention*. AARC, pp. 407-416, 1989.  
[volver](#)
29. KITADA, M., KOMORI, M., OHI, H., IMAKOIA, S., FUNAE, Y., KAMATAKI, T. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 63: 175-187, 1989.  
[volver](#)
30. HAYAM, I., COGAN, U., MOKADY, S. *Dietary oxidized oil enhances the activity of (na+ K+) ATPase and acetylcholinesterase and lowers the fluidity of rat erythrocyte membrane*. *J. Nutr. Biochem.* 4: 563-568, 1993.  
[volver](#)
31. BATTIONI, J.P., FONTECAVE, M., JAOUEN, M., MANSUY, D. *VITAMIN E derivatives as a new potent inhibitors of microsomal lipid oxidation*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 174: 1103-1108, 1991.  
[volver](#)
32. CLEMENT, M., BOURRE, J.M. *Alteration of brain and liver microsomal polyunsaturated fatty acids following vitamin E deficiency*. *Neurosci. Lett.* 164: 163-166, 1993.  
[volver](#)
33. HAMM, M.W., CHAN, V., WOLF, G. *Liver microsomal membrane fluidity and lipid characteristics in Vitamin A deficient rats*. *Biochem. J.* 245: 907-910, 1987.  
[volver](#)
34. AYALOGU, E.O., PHILLIPSON, C.E., PREECE, N., IOANNIDES, C., PARKE, D.V. *Effect of vitamin A on hepatic mixed function oxidases, glutathion transferase activity and generation of*